

Prise en charge du patient à risque cardiovasculaire par un traitement hypolipémiant

Les recommandations de l'Afssaps récemment publiées sur la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique fixent un cadre précis d'intervention. Toutefois, 2 objectifs sont essentiels : d'une part dépister et traiter de façon optimale les sujets à très haut risque cardiovasculaire, d'autre part éviter de surtraiter les sujets à faible risque.

Philippe Moulin*, André Sérusclat**, Sophie Bernard***

Les recommandations destinées à la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique élaborées par l'Afssaps ont été publiées en mars 2005 (v. page 1788).¹ Elles ont permis de faire une synthèse des connaissances résultant des essais cliniques majeurs ayant démontré l'efficacité des hypolipémiants en prévention cardiovasculaire. Comme pour toutes les recommandations consensuelles, la conduite à tenir globale est clairement définie et relève d'une logique de médecine fondée sur les preuves. Toutefois, il persiste des zones d'ombre qui correspondent à des domaines pour lesquels le défaut de niveau de preuve et (ou) l'absence de consensus ne permettent pas d'établir des attitudes claires. Le but de cet article n'est pas de paraphraser ni de remettre en cause cette synthèse indispensable à laquelle nous souscrivons dans sa quasi-intégralité. Il consiste à commenter pour le lecteur de *La Revue* certaines situations où, fréquemment, le clinicien se retrouve placé en position délicate.

COMMENT DÉFINIR UN PATIENT SUSCEPTIBLE DE TIRER PROFIT D'UN TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT ?

L'un des paradoxes des recommandations est qu'elles sont intitulées *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique*, alors que désormais en situation de prévention secondaire ce sont des patients normolipidémiques, voire hypolipidémiques, au sens statistique du terme, qui sont pris en charge puisque le seuil d'instauration du traitement médicamenteux est voisin du dixième percentile (v. tableau 1, page 1788) ! Si la prévention secondaire est clairement identifiable, la situation est beaucoup plus complexe en prévention primaire où, lorsque le niveau de risque est très élevé (équivalent prévention secondaire, risque coronarien supérieur à 20 % à 10 ans), il est désormais légitime de traiter des sujets sans pathologie déclarée alors qu'ils sont normolipémiés. En effet, l'analyse

* , *** Fédération d'endocrinologie et des maladies de la nutrition

** Département d'imagerie cardiovasculaire, hôpital cardiovasculaire Louis Pradel, 69677 Lyon Bron Cedex. Courriel : philippe.moulin@chu-lyon.fr

globale des essais par statines montre que c'est non seulement les subtiles différences de pouvoir hypocholestérolémiant des différentes statines dès lors qu'elles sont employées à dose efficace, mais surtout le niveau de risque du patient qui conditionnent l'efficacité du traitement (nombre de personnes à traiter pour éviter un événement ischémique).

Il est donc nécessaire que le praticien puisse évaluer le risque primaire, ce qui n'est pas chose facile puisque les équations de risque établies à partir des données anglosaxonnes surestiment le risque dans les pays méditerranéens, et que l'alternative constituée par SCORE ne considère que la mortalité et ne prend pas en compte des paramètres tels que le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol) qui participent à la définition du syndrome métabolique.

Le comptage des facteurs de risque est donc l'attitude pragmatique recommandée. Il faut remarquer que le seuil des différents facteurs de risque est fixé arbitrairement, et cela joue un rôle critique en santé publique lorsque l'on se situe dans la partie en cloche de la courbe de Gauss. En effet, le moindre décalage du seuil implique des populations considérables traitées par excès ou par défaut...

Certains seuils, en particulier pour les variables continues, sont simplistes : le risque d'un homme de 49 ans est voisin de celui de 51 ans et sans commune mesure avec celui d'un homme de 70 ans (v. tableau 2, page 1790). Les critères d'âge pour les antécédents familiaux ischémiques doivent être pondérés en fonction des effectifs : 3 morts subites dans une famille, même à 70 ans, ont certainement plus de poids qu'un décès coronarien à 55 ans chez un apparenté qui cumulait tous les facteurs de risque. Le risque lié au tabac a chuté de plus de 80 % à l'issue de la première année de sevrage. Le risque d'une hypertension artérielle à 180/100 mmHg non traitée est sans commune mesure avec celui d'une hypertension artérielle modérée bien équilibrée sous traitement. Enfin, la mesure du tour de taille, en tant qu'indicateur de syndrome métabolique, n'a pas été intégrée faute de consensus sur les seuils optimaux. Il existe donc une large place au « bon sens clinique » pour pondérer une estimation du risque, soit à la hausse, soit à la baisse.

Les recommandations, faute de niveau de preuve suffisant, ont déconseillé le recours systématique à l'échographie vasculaire pour ajuster l'estimation du risque cardiovasculaire. Les difficultés illustrées ci-dessus et l'enjeu que constitue la mise en route d'un traitement de 30 années par une statine justifient, à notre avis, une aide à l'estimation du risque dans les situations délicates. L'utilisation de marqueurs complémentaires est absurde en cas de risque majeur ou de risque dérisoire. En revanche, pour les malades à risque intermédiaire chez qui les bénéfices de l'introduction d'un traitement sont incertains, ils peuvent aider à la décision. La constatation d'un athérome préclinique avéré au niveau carotidien (élévation de l'épaisseur

CE QUI EST NOUVEAU

- Il est légitime d'employer des statines chez des malades normocholestérolémiques lorsque leur risque cardiovasculaire est important.
- Les bénéfices de l'utilisation des statines ont été établis dans tous les essais cliniques chez des sujets à risque cardiovasculaire, sauf chez les insuffisants rénaux dialysés.
- L'ézétimibe peut être utilisé en remplacement des statines lorsqu'il existe des manifestations d'intolérance musculaire, ou en seconde ligne en complément des statines lorsque les objectifs thérapeutiques ne peuvent être atteints.

intima-média et/ou présence de plaques d'athérome non sténosantes [opérateur entraîné]), la confirmation d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, ou la simple mesure de l'indice de pression systolique à la cheville, constituent des éléments qui permettent de reclasser dans une catégorie à plus haut risque un sujet devant qui le clinicien était hésitant. Il en est de même pour la protéine C-réactive (CRP) dite ultrasensible, marqueur intégrateur de syndrome métabolique. Inversement, leur normalité doit conduire à remettre en cause l'intérêt de l'introduction d'un traitement. Ces nouveaux marqueurs restent à l'heure actuelle d'interprétation délicate et, de ce fait, leur généralisation n'a pas été recommandée. En effet, il convient de savoir interpréter les valeurs normales de la CRP, de connaître les habitudes de mesure de « son » correspondant habituel pour l'échodoppler et ses valeurs normales. L'extrême variabilité de la mesure entre opérateurs a été incomplètement résolue par les logiciels d'analyse automatique d'image.

DÉFINITION DU DIABÉTIQUE À TRÈS HAUT RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Dans un souci de simplification et en appliquant les critères des études CARDS et HPS, le diabétique à très haut risque, donc celui chez qui on est conduit à mettre en place presque systématiquement une statine, a été défini comme ayant 2 facteurs de risque associés au diabète. Il est pourtant clair qu'un diabétique de type 2, de sexe masculin, ayant 51 ans et une hypertension artérielle traitée équilibrée sans autres facteurs de risque cardiovasculaire associés n'a pas un risque cardiovasculaire majeur. Ainsi, les recommandations pour le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les diabétiques proposent des critères plus drastiques où l'âge est une condition nécessaire.² Les données extrapolées du groupe placebo de CARDS montrent que le risque d'événement majeur coronarien se situe à 12 % à 10 ans pour des diabétiques ayant 2 facteurs de risque (ils sont âgés en moyenne de

62 ans avec un facteur de risque cardiovasculaire additionnel) ; il est donc largement inférieur au seuil consensuel du très haut risque coronarien qui est fixé à plus de 20 %. Nous avons montré que, chez des diabétiques de type 2 répondant aux critères actuels des recommandations, seulement 29 % ont un risque coronarien ischémique majeur : ce sont ceux qui cumulent le score de Framingham le plus élevé et une augmentation de l'épaisseur de l'intima carotidienne, alors que ceux qui cumulent un risque modéré selon Framingham et une épaisseur de l'intima-média carotidienne basse ont un risque ischémique qui reste faible (inférieur à 1 % annuellement).³

LES OBJECTIFS LIPIDIQUES DOIVENT-ILS ÊTRE ATTEINTS À TOUT PRIX ?

Il est certainement plus important de renforcer le traitement hypolipémiant d'un malade ayant une dyslipidémie sévère et un risque cardiovasculaire élevé plutôt que d'intensifier le traitement d'un malade en prévention primaire qui se situe à quelques dixièmes de millimoles au-dessus du seuil. Lors de l'étude PROVE-IT, les sujets ayant un cholestérol lié aux protéines de basse densité (LDL-cholestérol) inférieur à 1,25 g/L avant le début du traitement testé n'ont pas tiré parti d'une intensification du traitement par statine.⁴ Ainsi, le gain en santé publique est certainement plus élevé en dépistant les sujets à risque cardiovasculaire élevé non pris en charge, plutôt que d'intensifier systématiquement des traitements pour des malades qui se situent, sous traitement, juste au-dessus du désormais fameux seuil fatidique de 1 g/L. De surcroît, lors de l'essai TNT, l'intensification de l'atorvastatine de 10 à 80 mg a, certes, permis une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire, mais sans effet notable sur la mortalité totale.⁵ L'essai, conduit sur une période courte, manquait de puissance pour tester un effet sur la mortalité ; néanmoins, le gain cardiovasculaire de l'intensification thérapeutique chez ces sujets à haut risque n'est pas suffisamment radical pour que le traitement soit porté à la dose maximale, systématiquement et sans discernement.

LES STATINES EXERCENT-ELLES DES EFFETS PLÉIOTROPES CLINIQUEMENT PERTINENTS ?

L'étude PROVE-IT qui comparait pravastatine (40 mg) et atorvastatine (80 mg), sachant que la pravastatine revenait plus particulièrement des effets pléiotropes, a clairement montré que la puissance de l'effet hypocholestérolémiant de l'atorvastatine l'emportait sur les effets potentiels directs de la pravastatine sur la paroi.⁴ La mise en perspective de l'ensemble des essais montre que les différentes molécules, hormis le cas particulier des fibrates, ont une efficacité en prévention cardiovasculaire qui est fonction de leur effet hypocholestérolémiant.⁶ Lors de

l'étude HPS, la relation entre niveau de cholestérolémie et risque cardiovasculaire demeure parfaitement linéaire, que le malade soit sous placebo ou sous statine.

FAUT-IL TITRER OU ASSOCIER ?

Si la molécule est bien tolérée, compte tenu du niveau de preuve, il est logique de titrer la dose de statine pour atteindre l'objectif fixé sachant que dans les essais cliniques ce n'est toutefois pas cette stratégie qui a prévalu, puisque ce sont généralement des doses fixes indépendantes de l'objectif atteint par chaque malade qui ont été employées.

En revanche, en cas d'intolérance, en particulier musculaire, il est logique de conserver la dose de statine minimale tolérée et d'employer alors en seconde ligne l'ézétimibe (inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol) pour atteindre l'objectif. Cette stratégie d'association est communément employée pour l'hypertension artérielle, et la situation clinique est ici très proche.

L'association statine-fibrate est potentiellement utile en situation de haut risque cardiovasculaire face à une dyslipidémie mixte sévère qui échappe à une monothérapie. Il est prudent de ne pas employer alors la dose maximale de statine et de préférer, au gemfibrozil, le fénofibrate qui expose à un moindre risque d'interaction pharmacocinétique,⁷ et de recourir à l'avis préalable d'un spécialiste, ou d'un centre, compétent dans la prise en charge des dyslipidémies.

QUELLE PLACE RESTE-T-IL AUX FIBRATES EN MONOTHÉRAPIE ?

La réponse à cette question délicate sera apportée en novembre 2005 par la présentation de l'essai FIELD qui a consisté à tester l'effet du fénofibrate en prévention primo-secondaire chez 7 000 diabétiques. L'étude ayant montré un effet déterminant des fibrates est l'essai VAHIT qui consistait à administrer du gemfibrozil en prévention cardiovasculaire secondaire à des vétérans américains ayant une hypertriglycéridémie avec un HDL-cholestérol abaissé, inférieur à 0,4 g/L, sans hypercholestérolémie associée (LDL-cholestérol inférieur à 1,4 g/L).⁸ La réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire a été significative (- 22 %) alors que le LDL-cholestérol n'a pas diminué au cours de cet essai. Inversement, lors de HPS et de TNT chez des malades normocholestérolémiques, le bénéfice était similaire quel que soit le niveau de la triglycéridémie à l'inclusion. En situation d'hypertriglycéridémie pure à risque cardiovasculaire, les deux options sont donc possibles, sachant que, lors d'une hypertriglycéridémie franche (supérieure à 4 g/L), la logique de la physiopathologie incite à privilégier un fibrate et que, en situation hypertriglycéridémie modérée (inférieure à 4 g/L), la logique du niveau de preuve conduit à préférer, à l'heure actuelle, une statine.

Il faut remarquer que, à la différence des statines où toutes les molécules testées ont montré un bénéfice, pour les fibrates la situation est moins claire puisque, à deux reprises, le bézafibrate n'a pas été en mesure de montrer une supériorité face à un placebo, que ce soit chez des Israéliens coronariens ayant une hyperlipidémie mixte ou des Anglais ayant une artériopathie (études BIP⁹ et LEADER¹⁰).

UN CAS PARTICULIER : LES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES FAMILIALES HÉTÉROZYGOTES

La prise en compte de l'âge est un élément majeur dans l'estimation du risque cardiovasculaire. Ce calcul de risque dans le cadre des dyslipidémies monogéniques telles que l'hypercholestérolémie conduit à sous-estimer considérablement le risque des malades concernés. En effet, lors des hypercholestérolémies polygéniques et de l'hyperlipidémie combinée familiale (la plus fréquente des dyslipidémies), l'installation de la dyslipidémie est tardive, souvent contemporaine de l'installation d'un syndrome métabolique, et l'exposition est donc de quelques années. En revanche, lors de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, un adulte de 40 ans a déjà été exposé depuis l'enfance aux concentrations élevées de LDL-cholestérol. Il convient donc souvent de traiter précocement les adolescents, voire les enfants, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote pour ne pas laisser s'ins-

taller un athérome qui, par la suite, sera certes stabilisé mais ne régressera pas nécessairement. Des lésions athéromateuses aortiques et ou coronariennes sont observées dès l'âge de 15 ans chez des enfants ayant vécu avec un LDL-cholestérol voisin de 4 g/L, alors que si on calculait leur score de Framingham on situerait leur risque à un niveau dérisoire. Dans ces situations, la précocité de l'introduction du traitement est fonction de l'âge des premières complications dans la famille, de l'intensité de la dyslipidémie, et de la présence de cofacteurs de risque notamment de l'élévation de la lipoprotéine a (Lp[a]) qui constitue un marqueur de risque plus particulièrement en situation d'hypercholestérolémie familiale.¹¹ La complexité et les enjeux d'une telle décision justifient l'avis d'un centre spécialisé.

LA DIÉTÉTIQUE SEMBLE FASTIDIEUSE ET PEU EFFICACE SUR LE BILAN LIPIDIQUE...

Les recommandations préconisent une intervention nutritionnelle systématique en prévention secondaire (ou niveau de risque équivalent) et dès lors que le LDL-cholestérol dépasse 1,6 g/L en prévention primaire. Il est rappelé que le traitement diététique est la base de la prise en charge des patients à risque faible et donc, a fortiori, des sujets à risque élevé.¹² Face à l'accumulation des essais cliniques ayant recours aux hypolipémiants, la place de la diététique peut sembler marginale. Elle joue un rôle pourtant important. Il existe des dyslipidémies telles que les dys- β -lipoprotéïnémies ou certaines hyperlipidémies combinées familiales qu'il est rigoureusement impossible de contrôler sans une participation active des malades pour améliorer leur diététique. Même si les résultats sont parfois décevants en termes d'abaissement du LDL-cholestérol, un bénéfice peut être escompté en dehors de toute variation du LDL-cholestérol par le biais de modifications des apports en acides gras, non seulement par des effets qualitatifs sur les lipoprotéines, mais aussi par des effets directs sur la paroi et la fonction plaquettaire. Au moins 5 essais cliniques randomisés de taille importante ont montré un bénéfice de l'enrichissement de la ration alimentaire en acides gras oméga-3. En revanche, l'inefficacité des suppléments de vitamine E à dose pharmacologique en prévention cardiovasculaire est désormais clairement établie par une longue succession d'essais randomisés tous négatifs.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Ces recommandations thérapeutiques permettent donc de disposer d'un canevas aidant à la prise en charge du patient dans les situations tranchées, mais dans des situations intermédiaires de niveau de risque ou lors des intensifications des traitements hypolipémiants il peut être utile de recourir à d'autres marqueurs complémentaires pour

POUR LA PRATIQUE

- ➔ Trop de sujets à faible risque cardiovasculaire sont traités par statine.
- ➔ Trop de sujets à très haut risque cardiovasculaire ne sont pas traités par statine.
- ➔ Les doses employées dans les situations à haut risque sont trop souvent inférieures à celles qui ont été validées par les essais cliniques.
- ➔ Tous les diabétiques de type 2 n'ont pas un risque cardiovasculaire majeur, et il faut savoir repérer ceux chez qui un traitement précoce intensif de la dyslipidémie est justifié.
- ➔ En l'état actuel des connaissances, les indications de fibrates doivent se limiter aux hypertriglycéridémies pures ou aux hypertriglycéridémies sévères.
- ➔ Les mesures diététiques sont systématiques en prévention secondaire et s'adressent en primaire à tout sujet ayant un LDL-cholestérol supérieur à 1,6 g/L.
- ➔ Seul le LDL-cholestérol est pris en compte comme seuil d'intervention ; néanmoins le HDL-cholestérol, puissant marqueur de risque, doit être pris en considération dans l'estimation du niveau de risque, aussi bien à charge qu'à décharge.

affiner l'évaluation du risque (CRP, épaisseur intima-média) et de raisonner à la lumière de la physiopathologie des dyslipidémies et des sous-groupes des essais cliniques de prévention cardiovasculaire.

Pour une prévention cardiovasculaire efficiente, il faut pouvoir dépister les sujets à très haut risque, les traiter de façon optimale et, à l'inverse, éviter de surtraiter les sujets à faible risque. Or, l'étude Odyssée a montré une insuffisance de la prise en charge des patients dyslipidémiques en France, surtout chez les patients à haut risque.¹³

Enfin, les recommandations thérapeutiques sont soumises à une érosion rapide proportionnelle au débit de publication des essais cliniques... La fin de l'année 2005 va apporter des éclairages importants en matière de prévention cardiovasculaire avec les publications de l'effet du fénofibrate en prévention cardiovasculaire primo-secondaire chez le diabétique (FIELD), de l'impact de nouveaux agents tels que le raloxifène (modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes) avec l'essai RUTH chez la femme ménopausée, et la pioglitazone (PPAR γ -agoniste [peroxisome proliferator-activated receptor γ -agoniste]) en prévention secondaire chez le diabétique. Gageons que, dans quelques mois, le choix thérapeutique chez un malade dyslipidémique sera encore plus ouvert, plus complexe ; souhaitons surtout qu'il demeure efficient. ■

SUMMARY Cardiovascular prevention of high risk patients by hypolipidemic treatment

Afssaps guidelines 2005 for the treatment of dyslipidemic patients provide a valuable tool for optimal treatment in clear cut situations. However, for patients with intermediate cardiovascular risk or when it might be necessary to intensify hypolipidemic treatment, additional risk markers can be contributive for risk estimation (CRP, intima-media thickness) and it is useful to take into account the physiopathology of dyslipidemia and subgroup analysis of clinical trials. An efficient cardiovascular prevention implies a screening of high cardiovascular risk subjects, an optimal treatment and conversely not to over treat low risk subjects. In France, convergent studies show under treatment of high risk subjects and over treatment of low risk dyslipidemic subjects.

Rev Prat 2005 ; 55 : 1783-93

RÉSUMÉ Prise en charge du patient à risque cardiovasculaire par un traitement hypolipémiant

Les recommandations thérapeutiques de l'Afssaps en 2005 pour la prise en charge du patient dyslipidémique permettent de disposer d'un canevas aidant à optimiser les traitements dans les situations tranchées. Cependant, dans des situations intermédiaires de niveau de risque ou lors des intensifications des traitements hypolipémiants, il peut être utile de recourir à d'autres marqueurs complémentaires pour affiner l'évaluation du risque (CRP, épaisseur intima-média) et de raisonner à la lumière de la physiopathologie des dyslipidémies et des sous-groupes des essais cliniques de prévention cardiovasculaire. Pour une prévention cardiovasculaire efficiente, il faut pouvoir dépister les sujets à très haut risque, les traiter de façon optimale, et, à l'inverse, éviter de surtraiter les sujets à faible risque. En France, les études convergent pour montrer une insuffisance de la prise en charge des patients dyslipidémiques à haut risque, et à l'inverse, une couverture thérapeutique excessive des sujets dyslipidémiques à faible risque.

RÉFÉRENCES

1. La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, mars 2005 - actualisation
<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rb/p/dysreco.pdf>
2. Puel J, Valensi P, Vanzetto G, *et al.* ALFEDIAM; SFC. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab* 2004;30(3 Pt 3):353-18.
3. Bernard S, Serusclat A, Targe F, *et al.* Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;28(5):1158-62.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, *et al.* Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
6. ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288(23):2998-3007.
7. Bellosa S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):II150-7.
8. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, *et al.* VA-HIT Study Group. Veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(12):1585-91.
9. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102(1):21-7.
10. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325(7373):1139.
11. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Trip MD, Bakker HD, Kastelein JJP. Familial hypercholesterolemia in children. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:405-11.
12. http://www.nfsa.asso.fr/rubrique.php3?id_rubrique=15
13. Ferrières J, Elbaz M, Maupas E, Carrie D, Puel J. Insuffisance de la prise en charge des patients dyslipidémiques en France : étude Odyssée. *Arch Mal Cœur* 2004;97(3):187-93.

Philippe Moulin et Sophie Bernard ont été, ou sont, co-investigateurs pour des essais cliniques et ont participé à des symposiums financés par : MSD, Pfizer, BMS, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda, Novartis, Novo, Lilly, Merk Liphä.